

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 15 日 (15.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/17542 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 38/00, 9/08, 9/10 (74) 代理人: 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06144
- (22) 国際出願日: 2000 年 9 月 8 日 (08.09.2000) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/254896 1999 年 9 月 8 日 (08.09.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木信行 (SUZUKI, Nobuyuki) [JP/JP]. 三井直樹 (MITSUI, Naoki) [JP/JP]. 平石隆哉 (HIRAISHI, Takaya) [JP/JP]. 渡辺吉郎 (WATANABE, Yoshirou) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROTEIN SOLUTION PREPARATION AND METHOD OF STABILIZING THE SAME

(54) 発明の名称: タンパク質溶液製剤およびその安定化方法

(57) Abstract: A stable protein solution preparation wherein a container in which the protein solution preparation is packed is made of a hydrophobic resin at least in the part of being directly in contact with the preparation.

(57) 要約:

タンパク質溶液製剤を収納する容器の少なくとも該製剤と直接接触する部分の容器材質が疎水性の樹脂である、安定したタンパク質溶液製剤を提供する。

WO 01/17542 A1

明細書

タンパク質溶液製剤およびその安定化方法

技術分野

- 5 本発明は取り扱いが簡単で長期安定なタンパク質溶液製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は樹脂製容器に予め充填された安定なタンパク質溶液製剤に関する。本発明はさらにタンパク質溶液製剤の安定化方法に関する。

背景技術

- 10 遺伝子組換え技術の発達によって、種々のタンパク質製剤が安定した供給量で提供されるようになった。これらの製剤は安定性を確保するため、凍結乾燥したタンパク質成分粉末とこれを溶解するための水溶性希釈液とを別途包装し、使用時に溶解する形態で提供されるか、あるいは安定性を向上させるための添加剤を加えたタンパク質溶液製剤の形で提供されている。両製剤を比較するとき、使用
15 時の便宜性を考えると、溶液製剤が有利であるが、安定性を確保することが困難である。

- 通常、タンパク質溶液製剤は、有効成分であるタンパク質に加えて、希釈剤、溶解補助剤、等張化剤、賦形剤、pH調整剤、緩衝剤、含硫還元剤、酸化防止剤などを含み、これをバイアル、アンプルまたはディスポーザブル注射器のような
20 容器中に入れて市場に提供される。このような容器が満足すべき条件として、(1)タンパク質製剤が長期保存状態で安定であること、(2)滅菌に使用する条件に耐えうる耐熱性、耐圧性を有すること、(3)耐薬品性を有すること、(4)使用時に容器断片が溶液製剤中に混入しないこと、(5)容器が注射器である場合には、プランジャーの摺動性がよいこと、(6)溶液の濁り、異物などを検出で
25 きるように透明性があること、(7)輸送に便利であること、(8)容器からの溶出物が少ないことなどが挙げられる。

ガラス容器は耐熱性、耐圧性、耐薬品性、透明性の点では優れているが、シリコンなどの表面処理剤の塗布あるいは焼付などの作業が煩雑でコストがかかる。また、薬物が不安定化あるいは不溶性異物発生の原因となるガラス材質由来の溶

出物があったり、さらに、ガラス容器は重く、また割れやすいので、輸送の点からも問題がある。

また、タンパク質を溶液製剤とする場合には、特に常温で長期保存しようとする場合にタンパク質の凝集、変性、分解に伴う含量の低下が問題であった。

- 5 従って、常温で長期保存できるタンパク質溶液製剤の開発が望まれているが、上記の要件を全て満足するものは開発されておらず、樹脂製容器に予め充填して市場に供給されている安定なタンパク質製剤はなかった。

発明の開示

- 10 本発明者らはタンパク質とガラス表面との反応性を検討した結果、本来ガラス材質表面に存在するシラノール、シリルオキシなどの極性残基が生理活性を有するタンパク質の分解、会合を引き起こす主要な原因であることが推定された。従来の手段としては、これらの極性残基の影響を減少させるため、ガラス表面へのポリシリコン、アルキルシリコンなどの塗布、またシラノール残基の化学的なマ
15 スキングなどの方法が考えられ使用されてきたが、本質的な安定性向上のための手段とはなっていなかった。

- 本発明者らは、特にタンパク質がエリスロポエチン（EPO）である場合、タンパク質溶液が接触する容器表面への親和性の面で、ガラス表面の純相、すなわち固定相が親水性基で満たされた場合にはタンパク質の親水性部分が多く分配さ
20 れることになり、これが安定性低下につながるのではないかと考えた。この仮説に基いた場合、容器表面がガラス表面とは異なる、極性残基を有しない疎水性の逆相とした場合には、タンパク質の脂溶性残基がより多く分配され、分解、会合の原因となるタンパク質の極性部分が容器表面とは逆の方向となることにより、タンパク質の安定性向上に大きく寄与しうることが期待された。

- 25 また、特に糖鎖のついたタンパク質は容器に吸着しやすいという傾向があり、本発明は糖鎖のついたタンパク質溶液製剤の安定性向上に大きく寄与しうることが期待された。

本発明者らは、疎水性の逆相をもつ容器を選択することにより容器表面を処理することなく、タンパク質の安定性が確保できることを発見した。すなわち、本

発明者らは、特定材料の樹脂容器中にタンパク質溶液製剤を充填すると長期にわたって凝集、変性、分解が抑えられ、高含量のタンパク質を保持できることを見いだし本発明を完成した。

すなわち、本発明は、タンパク質溶液製剤を収納する容器の少なくとも該製剤
5 と直接接触する部分の容器材質が疎水性の樹脂である、安定したタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、容器が樹脂製容器である前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、樹脂がポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリエチルメタクリレート、およびこれらの樹脂とシクロ
10 オレフィン類との共重合体からなる群より選択される前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、樹脂がシクロオレフィン類開環重合体から選択される前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、樹脂がシクロオレフィン類開環重合体に水素添加したものから選択
15 される前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、シクロオレフィン類開環重合体がノルボルネンもしくはテトラシクロドデセンの開環重合体である前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、シクロオレフィン類開環重合体に水素添加したものがノルボルネンもしくはテトラシクロドデセンの開環重合体に水素添加したものである前記のタン
20 パク質溶液製剤を提供する。

本発明は、樹脂が環状オレフィンとオレフィンの共重合体であるシクロオレフィンコポリマーである前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、シクロオレフィンコポリマーがノルボルネンもしくはテトラシクロドデセンまたはその誘導体と、エチレンまたはプロピレンとの共重合体である前
25 記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、シクロオレフィンコポリマーがノルボルネンもしくはテトラシクロドデセンとエチレンとの共重合体である前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、樹脂が熱可塑性ノルボルネン系樹脂または熱可塑性テトラシクロドデセン系樹脂である前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、容器形状が、バイアル、アンプル、注射器および瓶からなる群より選択される前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、タンパク質が遺伝子組換えタンパク質である前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

- 5 本発明は、タンパク質がエリスロポエチンである前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、タンパク質が顆粒球コロニー刺激因子である前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

- 10 本発明は、タンパク質が糖鎖を有するタンパク質である前記のタンパク質溶液製剤を提供する。

本発明は、タンパク質溶液製剤を、少なくとも該製剤と接触する部分の材質が疎水性の樹脂である容器に充填して保存することからなるタンパク質溶液製剤の安定化方法を提供する。

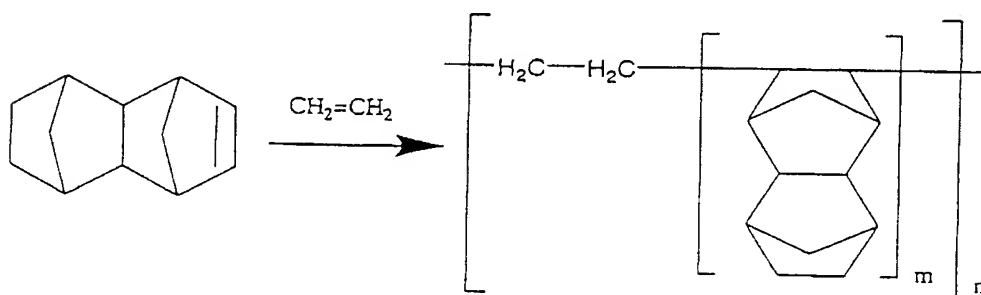
15 発明を実施するための最良の形態

- 本発明で使用する容器の材料に適した樹脂は、ポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリカーボネート、ポリエチルメタクリレートなどの公知の医用容器材料を含み、好ましいのは、例えばノルボルネンもしくはテトラシクロドデセンまたはそれらの誘導体などのシクロオレフィン類開環重合体およびその水素添加物、ノルボルネンもしくはテトラシクロドデセンまたはその誘導体などのシクロオレフィンと、エチレンまたはプロピレンとの重合により分子鎖にシクロペンチル残基や置換シクロペンチル残基が挿入された共重合体である樹脂である。ここで、シクロオレフィンは単環式および多環式のものを含む。好ましいのは、熱可塑性ノルボルネン系樹脂または熱可塑性テトラシクロドデセン系樹脂である。熱可塑性ノルボルネン系樹脂としては、ノルボルネン系単量体の開環重合体、その水素添加物、ノルボルネン系単量体の付加型重合体、ノルボルネン系単量体とオレフィンの付加型重合体などが挙げられる。熱可塑性テトラシクロドデセン系樹脂としては、テトラシクロドデセン系単量体の開環重合体、その水素添加物、テトラシクロドデセン系単量体の
- 20
- 25

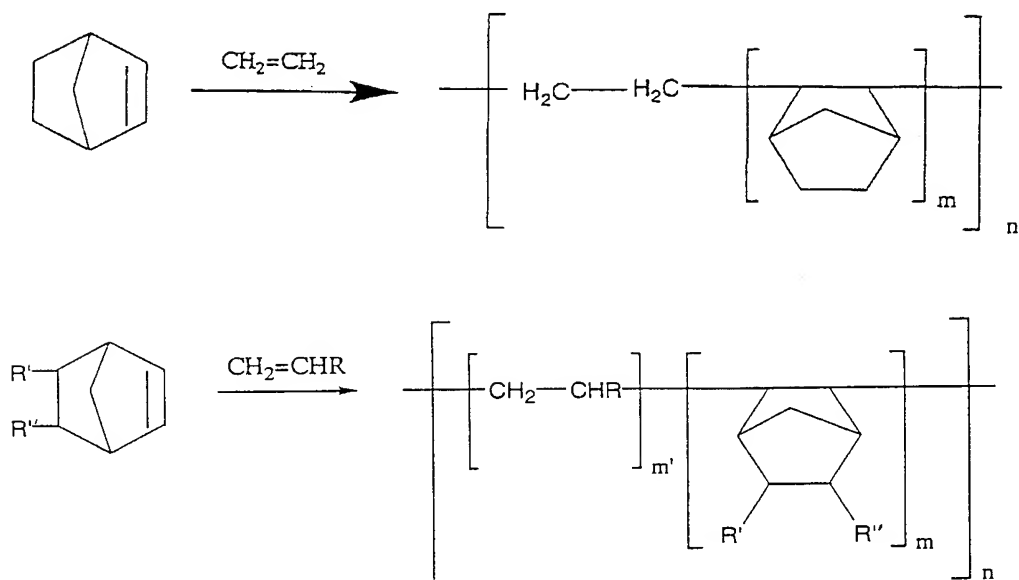
付加型重合体、テトラシクロドデセン系単量体とオレフィンの付加型重合体などが挙げられる。熱可塑性ノルボルネン系樹脂は、例えば特開平 3-14882 号、特開平 3-122137 号、特開平 4-63807 号などに記載されている。

- 特に好ましいのは、ノルボルネンとエチレン等のオレフィンを原料とした共重合体、およびテトラシクロドデセンとエチレン等のオレフィンを原料とした共重合体であるシクロオレフィンコポリマー（COC）、また、ノルボルネンを開環重合し、水素添加した重合物であるシクロオレフィンポリマー（COP）も好ましい。このような COC および COP は例えば特開平 5-300939 号あるいは特開平 5-317411 号に記載されている。このような好ましい COC、COP の構造を以下に示す。

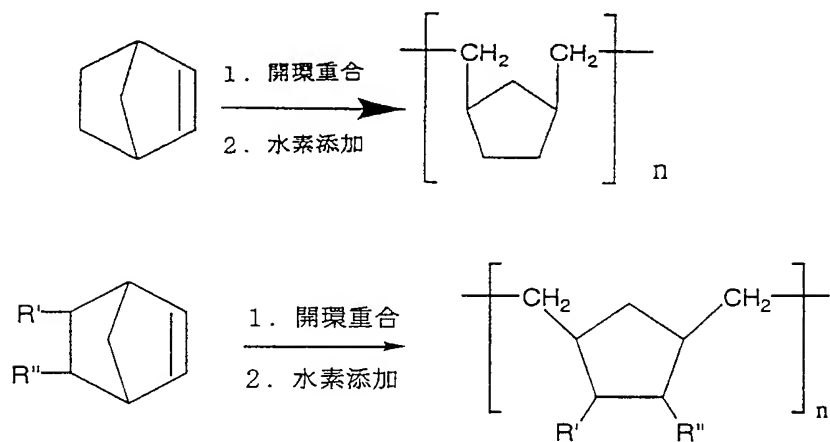
(1) COC の例（テトラシクロドデセンとエチレンの共重合体）



(2) C O C の例 (ノルボルネン類とエチレンなどのオレフィンとの共重合体)



(3) C O P の例 (ノルボルネン類の開環重合体の水素添加物)



n : 重合度、 m, m' : 共重合体含量モル比、
 R : 低級アルキル基、 R', R'' : 同一又は異なる低級アルキル基

C O C は、例えば三井化学製、アペル（登録商標）として市販されており、また C O P は、例えば日本ゼオン製、ゼオネックス（登録商標）又はゼオノア（登

録商標) や大協精工製、Daikyo Resin CZ (登録商標) として市販されている。

COCおよびCOPは、耐熱性や耐光性などの化学的性質や耐薬品性はポリオレフィン樹脂としての特徴を示し、機械特性、熔融、流動特性、寸法精度などの物理的性質は非晶性樹脂としての特徴を示すことから最も好ましい材質である。

- 5 本発明のタンパク質溶液製剤とは、生理活性タンパク質を含む溶液製剤を、少なくとも該製剤と直接接触する部分の容器材質が疎水性の樹脂である容器に予め充填して長期間保存可能にした製剤をいう。

- 本発明でタンパク質溶液製剤を充填する容器は、使用目的に応じて選択することができるが、バイアル、アンプル、注射器のような規定容量の形状のもの、ならびに瓶のような大容量の形状の物を含む。最も好ましいのは注射器、特にディスポーザブル注射器である。このような注射器に予め溶液を充填して、プレフィルドシリンジ溶液製剤として供給することにより、医療現場における医療ミスを防ぎ、溶解操作や薬液吸引の操作が省け、迅速な対応が可能となる。
- 10

- 本発明において有効成分として使用する生理活性タンパク質は、例えば、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、エリスロポエチン(EPO)、トロンボポエチン等の造血因子、インターフェロン、IL-1 や IL-6 等のサイトカイン、モノクローナル抗体、組織プラスミノゲン活性化因子(TPA)、ウロキナーゼ、血清アルブミン、血液凝固第VII因子、レプチン、インシュリン、幹細胞成長因子(SCF)などを含むが、これらに限定されない。タンパク質の中でも、EPO、G-CSF、トロンボポエチン等の造血因子及びモノクローナル抗体が好ましく、さらに好ましくはEPO、G-CSF及びモノクローナル抗体である。
- 15
- 20

- 本発明において有効成分として使用する生理活性タンパク質とは、哺乳動物、特にヒトの生理活性タンパク質と実質的に同じ生物学的活性を有するものであり、天然由来のもの、および遺伝子組換え法により得られたものを含むが、好ましいのは遺伝子組換え法により得られたものである。遺伝子組換え法によって得られるタンパク質には天然タンパク質とアミノ酸配列が同じであるもの、あるいは該アミノ酸配列の1又は複数を欠失、置換、付加したもので前記生物学的活性を有するものを含む。さらには、生理活性タンパク質はPEG等により化学修飾され
- 25

たものも含む。

本発明において有効成分として使用する生理活性タンパク質としては、特に糖鎖を有するタンパク質が好ましい。糖鎖の由来としては、特に制限はないが、哺乳動物細胞に付加される糖鎖が好ましい。哺乳動物細胞には、例えば、チャイニーズハムスター卵巢細胞(CHO 細胞)、BHK 細胞、COS 細胞、ヒト由来の細胞等があるが、この中でも、CHO 細胞が最も好ましい。

本発明において有効成分として使用する生理活性タンパク質がEPOである場合には、EPOはいかなる方法で製造されたものでもよく、ヒト尿より種々の方法で抽出し、分離精製したもの、遺伝子工学的手法（例えば特開昭61-12288号）によりチャイニーズハムスター卵巢細胞（CHO）、BHK細胞、COS細胞、ヒト由来の細胞などに産生せしめ、種々の方法で抽出し分離精製したものが用いられる。さらには、PEG等により化学修飾されたEPOも含む（国際特許出願公開番号WO90/12874参照）。さらに、糖鎖のついていないEPOをPEG等により化学修飾したものも含む。また、EPOのアミノ酸配列中のN-結合炭水化物鎖結合部位もしくはO-結合炭水化物鎖結合部位において、1以上のグリコシル化部位の数を増加させるように改変したEPO類似体も含む（例えば、特開平8-151398号、特表平8-506023号参照）。さらには、糖鎖結合部位の数は変化させずに、シアル酸等の含量を増加させることにより糖鎖の量を増加させたものであってもよい。

本発明において有効成分として使用する生理活性タンパク質がG-CSFである場合には、G-CSFは高純度に精製されたG-CSFであれば全て使用できる。本発明におけるG-CSFは、いかなる方法で製造されたものでもよく、ヒト腫瘍細胞の細胞株を培養し、これから種々の方法で抽出し分離精製したもの、あるいは遺伝子工学的手法により大腸菌などの細菌類；イースト菌；チャイニーズハムスター卵巢（CHO）細胞、C127細胞、COS細胞などの動物由来の培養細胞などに産生せしめ、種々の方法で抽出し分離精製したものが用いられる。好ましくは大腸菌、イースト菌又はCHO細胞によって遺伝子組換え法を用いて生産されたものである。最も好ましくはCHO細胞によって遺伝子組換え法を用いて生産されたものである。さらには、PEG等により化学修飾されたG-CS

Fも含む（国際特許出願公開番号WO 90 / 1 2 8 7 4 参照）。

本発明において有効成分として使用する生理活性タンパク質がモノクローナル抗体である場合には、モノクローナル抗体はいかなる方法で製造されたものでもよい。モノクローナル抗体は、基本的には公知技術を使用し、感作抗原を通常
5 の免疫方法にしたがって免疫し、得られる免疫細胞を通常の細胞融合法によって公知の親細胞と融合させ、通常のスクリーニング法により、モノクローナルな抗体産生細胞をスクリーニングすることによって作成できる。さらに、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマが産生するモノクローナル抗体に限られるものではなく、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変さ
10 れたキメラ抗体を含む。あるいは再構成（reshaped）したヒト抗体を本発明に用いることもできる。これはヒト以外の哺乳動物、たとえばマウス抗体の相補性決定領域によりヒト抗体の相補性決定領域を置換したものであり、その一般的な遺伝子組換手法も知られている。その既知方法を用いて、本発明に有用な再構成ヒト型化抗体を得ることができる。

15 本発明のタンパク質溶液製剤には、希釈剤、溶解補助剤、等張化剤、賦形剤、pH調整剤、無痛化剤、緩衝剤、含硫還元剤、酸化防止剤等を含含有してもよい。例えば、等張化剤としては、ポリエチレングリコール；デキストラン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、グルコース、フラクトース、ラクトース、キシロース、マンノース、マルトース、シュークロース、ラフィノースなどの糖
20 類を用いることができる。含硫還元剤としては、N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸およびその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、並びに炭素原子数1～7のチオアルカン酸等のスルフヒドリル基を有するもの等が挙げられる。また、酸化防止剤としては、
25 エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 α -トコフェロール、酢酸トコフェロール、L-アスコルビン酸およびその塩、L-アスコルビン酸パルミテート、L-アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピルあるいはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（EDTA）、ピロリン酸ナトリウム、

メタリン酸ナトリウム等のキレート剤が挙げられる。さらには、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩；クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの有機塩などの溶液製剤に通常添加される成分を含んでいてもよい。

- 5 本発明のタンパク質溶液製剤にはさらに、各タンパク質に適切な安定化剤を含んでいてもよく、安定化剤には界面活性剤（例えば、非イオン界面活性剤であるソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリ
- 10 リエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンミツロウ誘導体、ポリオキシエチレンラノリン誘導体、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド；陰イオン界面活性剤であるアルキル硫酸塩、ポリオキシエチレン
- 15 アルキルエーテル硫酸塩、アルキルスルホコハク酸エステル塩；天然系の界面活性剤であるレシチン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられ、特にポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが好ましく、とりわけポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート 80）およびポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（ポリソルベート 20）が好ましい）、およびアミノ酸（例えば、D-、L-およびDL-体のロイシン、トリプトファン、セリン、グルタミン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、フェニルアラニンおよびアセチルトリプトファンならびに
- 20 その塩であり、より好ましいのはL-ロイシン、L-トリプトファン、L-グルタミン酸、L-アルギニン、L-ヒスチジンおよびL-リジンならびにその塩である）などを含むが、これに限定されない。

本発明の安定なタンパク質溶液製剤は通常非経口投与経路で、例えば注射剤（皮下又は静注）、経皮、経粘膜、経鼻などで投与されるが、経口投与も可能である。

本発明の安定なタンパク質溶液製剤中に含まれるタンパク質の量は、使用するタンパク質、治療すべき疾患の種類、疾患の重症度、患者の年齢などに応じて決

定できる。

一般的には、本願製剤、または糖類を添加した後の注射用組成物の全体量に対して、 $0.01 \mu\text{g} \sim 100 \text{mg}/\text{ml}$ 、好ましくは $0.5 \mu\text{g} \sim 50 \text{mg}/\text{ml}$ のタンパク質を含む。例えばEPOの場合には溶液製剤中のEPOの量は、一般には $100 \sim 500000 \text{IU}/\text{ml}$ （約 $0.5 \sim 3000 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）、好ましくは $200 \sim 100000 \text{IU}/\text{ml}$ （約 $1 \sim 600 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）、さらに好ましくは $750 \sim 72000 \text{IU}/\text{ml}$ （約 $4 \sim 400 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）である。また、G-CSFの場合には、一般には最終投与濃度で $1 \sim 1000 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、好ましくは $10 \sim 800 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、さらに好ましくは $50 \sim 500 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。また、抗体である場合には、一般には最終投与濃度で $0.1 \sim 200 \text{mg}/\text{ml}$ 、好ましくは $1 \sim 120 \text{mg}/\text{ml}$ である。

本発明の溶液製剤はこれらの成分をリン酸および／又はクエン酸緩衝液などの溶液製剤の分野で公知の水性緩衝液に溶解することによって調製できる。リン酸緩衝液は、リン酸一水素ナトリウム－リン酸二水素ナトリウム系が好ましく、クエン酸緩衝液としてはクエン酸ナトリウムの緩衝液が好ましい。

本発明のタンパク質溶液製剤がエリスロポエチン溶液製剤である場合には、その中にはEPO、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80、ポリソルベート20）、等張剤（例えば塩化ナトリウム）および必要に応じて安定化剤（例えばアミノ酸、好ましくはL-ヒスチジン）を含み、pHを5.0－8.0、好ましくは5.5－7.0とすることが好ましい。

本発明のタンパク質溶液製剤がG-CSF溶液製剤である場合には、その中にはG-CSF、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80、ポリソルベート20）、および必要に応じて希釈剤、溶解補助剤、等張化剤、賦形剤、pH調整剤、無痛化剤、緩衝剤、含硫還元剤、酸化防止剤等を含み、pHを5.0－8.0、好ましくは6.0－7.0とすることが好ましい。

本発明の疎水性樹脂製容器に予め充填された安定なタンパク質溶液製剤はEPO及びG-CSFを用いて試験した後述する実施例に示すように、 40°C －4ヶ月の加速試験を行った後にも、ガラス製容器に比較して極めて良好なEPO残存率を示す。

本発明はまた、タンパク質溶液製剤を上述した樹脂製容器に充填して保存することからなるタンパク質溶液製剤の安定化方法を提供する。本発明における安定化とは、充填するタンパク質の種類によって異なるが、例えばエリスロポエチン溶液製剤の場合であれば、これを例えば10℃で2年間以上、又は25℃で6ヶ月以上、好ましくは1年以上、さらに好ましくは2年以上、あるいは40℃で2週間以上保存し、その際にエリスロポエチンの残存率を90%以上、好ましくは95%以上、さらに好ましくは98%以上に保つことを意味する。

本発明によってタンパク質溶液製剤を常温で安定に長期保存することが可能となる。

10

産業上の利用可能性

本発明の疎水性樹脂製容器に予め充填されたタンパク質溶液製剤は、タンパク質の生理活性含量が長期にわたって低下せず、従来のガラス製容器に予め充填された溶液製剤よりも安定である。本発明により、従来低温保存していたタンパク質溶液製剤を常温で長期間安定に保存することも可能になる。本発明の樹脂製容器の製造は熱成型であるために工程が簡素化される利点がある。さらに、樹脂製容器はガラス製容器に比べて重量が軽く、破損しにくいので、輸送にも適しており、本発明の産業上の利用価値は極めて大きいものがある。

15

実施例

以下の実施例では、エリスロポエチン（EPO）または顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を代表例として用いて、長期安定性試験、加速試験を実施した結果を記載するが、本発明の範囲はこれに限定されない。種々の変更、修飾が当業者には可能である。

20

なお、以下の実施例において、製剤の評価はRP-HPLC分析法を用いてEPOまたはG-CSFの含量を求めることにより行った。

実施例1：EPO溶液製剤の10℃、25℃保存における長期安定性試験

EPO溶液製剤の調製

調剤溶液1ml中に以下の成分：

E P O	1 5 0 0 国際単位
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (ポリソルベート 8 0)	0 . 0 5 m g
塩化ナトリウム	8 . 5 m g
5 L - ヒスチジン	1 . 3 5 m g

を含み、1 0 mMリン酸緩衝溶液にてp H 6 . 0 に調整した。

試験方法

前記のようにして調製したエリスロポエチン溶液製剤0 . 5 mL を、表面にシリコンを塗布したガラス製容器、およびC O P 製容器（ノルボルネンの開環重合体の水素添加物であるC O P から製造：大協精工製、Daikyo Resin CZ（登録商標））にそれぞれ充填してE P O 溶液製剤を調製し、1 0 °C で3 ヶ月および9 ヶ月、ならびに2 5 °C で3 ヶ月、6 ヶ月、1 2 ヶ月および2 4 ヶ月の安定性試験を行った。

なお、本実施例で使用したE P O はC H O 細胞で産生された糖鎖を有する組換えタンパク質である。

得られた結果を以下の表1（1 0 °C 保存）、および表2（2 5 °C 保存）に示す。数字はR P - H P L C 分析法で測定したE P O の含量を示し、カッコ内の数字は充填時（Initial）の残存率を1 0 0 % としたときの残存率を示す。

20 表1 1 0 °C 長期安定性試験結果

Lot	容器材質	Initial	3 months	9 months
1	ガラス	98.0% (100.0%)	98.6% (100.6%)	96.4% (98.4%)
	C O P	98.0% (100.0%)	98.7% (100.8%)	97.1% (99.0%)
2	ガラス	93.4% (100.0%)	93.5% (100.2%)	91.1% (97.6%)
	C O P	92.7% (100.0%)	94.2% (101.6%)	92.0% (99.3%)
3	ガラス	97.0% (100.0%)	97.1% (100.0%)	94.1% (96.9%)
	C O P	96.7% (100.0%)	97.8% (101.1%)	95.7% (99.0%)

表2 25℃長期安定性試験結果

Lot	容器材質	Initial	3 months	6 months	12 months	24 months
1	ガラス	98.0% (100.0%)	97.1% (99.0%)	94.7% (96.6%)	89.4% (91.4%)	85.4% (87.1%)
	COP	98.0% (100.0%)	98.8% (100.8%)	98.1% (100.1%)	97.2% (99.1%)	96.2% (98.2%)
2	ガラス	93.4% (100.0%)	92.1% (98.6%)	89.7% (96.0%)	85.3% (91.4%)	83.3% (89.2%)
	COP	92.7% (100.0%)	93.7% (101.1%)	92.9% (100.2%)	91.7% (99.0%)	89.4% (96.4%)
3	ガラス	97.0% (100.0%)	96.2% (99.2%)	93.8% (96.7%)	87.5% (90.2%)	88.6% (91.3%)
	COP	96.7% (100.0%)	98.1% (101.5%)	97.5% (100.8%)	96.3% (99.6%)	94.9% (98.1%)

表から明らかなように、10℃、3ヶ月、9ヶ月保存では、ガラス製容器、COP製容器ともにEPO残存率は充填時に比較してほぼ100%保持されている。

- 5 また、25℃、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月保存では、COP製容器のEPO残存率は充填時に比較して100%保持されており、24ヶ月保存後でも96～98%程度保存されているのに対して、ガラス製容器はやや低くなる傾向が見られた。

- この結果から、本発明の樹脂容器に予め充填されたタンパク質溶液製剤、特に
- 10 EPOのように糖鎖のついたタンパク質溶液製剤が常温で長期間保存しても極めて高い安定性を示すことが確認された。

実施例2：EPO溶液製剤の40℃加速試験

- 実施例1と同様にしてガラス製およびCOP製容器に充填して調製したEPO
- 15 溶液製剤を、40℃の加速試験で2ヶ月、4ヶ月および6ヶ月保存した。
- 得られた結果を以下の表3に示す。

表3 40℃加速試験結果

Lot	容器材質	Initial	2 month	4 months	6 months
1	ガラス	98.0% (100.0%)	84.2% (85.9%)	79.8% (81.4%)	72.3% (73.7%)
	COP	98.0% (100.0%)	94.9% (96.9%)	92.8% (94.7%)	87.5% (89.3%)
2	ガラス	93.4% (100.0%)	83.6% (89.6%)	79.4% (85.1%)	67.1% (71.8%)
	COP	92.7% (100.0%)	89.6% (96.6%)	86.1% (92.9%)	81.2% (87.6%)
3	ガラス	97.0% (100.0%)	88.8% (91.5%)	82.8% (85.3%)	73.1% (75.4%)
	COP	96.7% (100.0%)	92.8% (96.0%)	88.7% (91.8%)	85.7% (88.6%)

これらの結果から、40℃、6ヶ月までの試験では、EPO溶液製剤はCOP製容器に充填した方がガラス製容器に充填したものよりも安定であった。

5

実施例3：EPO溶液製剤の50℃加速試験

実施例1と同様にしてガラス製およびCOP製容器に充填して調製したEPO溶液製剤を、50℃の加速試験で1ヶ月、2ヶ月および3ヶ月保存した。

得られた結果を以下の表4に示す。

10 表4 50℃加速試験結果

Lot	容器材質	Initial	1 month	2 months	3 months
1	ガラス	98.0% (100.0%)	68.5% (69.9%)	48.4% (49.4%)	34.5% (35.2%)
	COP	98.0% (100.0%)	81.6% (83.2%)	65.9% (67.3%)	55.5% (56.7%)
2	ガラス	93.4% (100.0%)	60.2% (64.5%)	45.2% (48.4%)	33.4% (35.8%)
	COP	92.7% (100.0%)	77.3% (83.4%)	62.6% (67.5%)	52.3% (56.4%)
3	ガラス	97.0% (100.0%)	65.6% (67.6%)	46.8% (48.3%)	28.6% (29.4%)
	COP	96.7% (100.0%)	79.4% (82.2%)	65.0% (67.3%)	55.2% (57.1%)

ガラス製容器、COP容器いずれに充填したものの、50℃で加速すると3口

ロットともに残存率が低下していく傾向は同じであり、ロット間の差は認められなかった。50℃、3ヶ月までの加速試験では、EPO溶液製剤はCOP製容器に充填した方がガラス製容器に充填したものよりも安定であった。

5 実施例4：EPO溶液製剤の60℃加速試験

実施例1と同様にしてガラス製およびCOP製容器に充填して調製したEPO溶液製剤を、60℃の加速試験で1週間、2週間および3週間保存した。

得られた結果を以下の表5に示す。

表5 60℃加速試験結果

Lot	容器材質	Initial	1 week	2 weeks	3 weeks
1	ガラス	98.0% (100.0%)	80.1% (81.7%)	70.2% (71.6%)	55.9% (57.0%)
	COP	98.0% (100.0%)	87.9% (89.7%)	80.4% (82.0%)	73.2% (74.7%)
2	ガラス	93.4% (100.0%)	74.5% (79.8%)	65.6% (70.3%)	51.7% (55.4%)
	COP	92.7% (100.0%)	83.0% (89.5%)	75.6% (81.5%)	68.5% (73.9%)
3	ガラス	97.0% (100.0%)	79.5% (81.9%)	65.1% (67.1%)	54.4% (56.1%)
	COP	96.7% (100.0%)	86.1% (89.0%)	78.4% (81.1%)	68.6% (70.9%)

10

ガラス製容器、COP容器いずれに充填したのも、60℃で加速すると3ロットともに残存率が低下していく傾向は同じであり、ロット間の差は認められなかった。60℃、3週間までの加速試験では、EPO溶液製剤はCOP製容器に充填した方がガラス製容器に充填したものよりも安定であった。

15

実施例5：G-CSF溶液製剤の40℃加速試験

G-CSF溶液製剤の調製

調剤溶液1ml中に以下の成分：

G-CSF 125 μg

20

ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート

(ポリソルベート20) 0.1mg

塩化ナトリウム

7. 5 mg

を含み、1 mol/L 塩酸にて pH 6. 5 に調整した。

試験方法

前記のようにして調製した G-C S F 溶液製剤 0. 5 mL を、表面にシリコン
5 オイルを塗布しないガラス製容器、シリコンオイルを塗布したガラス製容器、お
よび COP 製容器（ノルボルネンの開環重合体の水素添加物である COP から製
造：大協精工製、Daikyo Resin CZ（登録商標））にそれぞれ充填して G-C S
F 溶液製剤を調製し、40℃の加速試験で2週間保存した。

10 なお、本実施例で使用した G-C S F は CHO 細胞で産生された糖鎖を有する
組換えタンパク質である。

得られた結果を以下の表 6 に示す。数字は RP-HPLC 分析法で測定した G
-C S F の含量を示し、カッコ内の数字は充填時（Initial）の残存率を 100 %
としたときの残存率を示す。

表 6 40℃加速試験結果

容器材質	Initial	2 weeks
ガラス (シリコンオイル未塗布)	100.1% (100.0%)	85.4% (85.3%)
ガラス (シリコンオイル塗布)	100.1% (100.0%)	84.8% (84.7%)
COP	100.1% (100.0%)	94.6% (94.5%)

15 充填時と比較した残存率は、ガラス製容器が2週間にて85. 4 %（シリコン
オイル未塗布）および84. 8 %（シリコンオイル塗布）であり、COP 製容器
は94. 6 %であった。この結果から、40℃、2週間までの試験では、G-C
S F 溶液製剤はCOP 製容器に充填した方がガラス製容器に充填したものよりも
20 安定であった。

実施例 6：不純物の溶出試験ならびに容器への吸着性試験

調剤溶液 1 ml 中に EPO を 1500 国際単位又は 48000 国際単位含むエ
リスロポエチン溶液製剤を調製した。1500 国際単位含む製剤は実施例 1 に記

載するようにして調製した。また48000国際単位含む製剤は、以下のように調製した。

調剤溶液1ml中に以下の成分：

	EPO	48000国際単位
5	ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (ポリソルベート80)	0.05mg
	塩化ナトリウム	7.0mg
	L-ヒスチジン	1.35mg

を含み、25mMリン酸緩衝溶液にてpH6.0に調整した。

- 10 上記のように調製した製剤0.5mlを、表面にシリコンを塗布したガラス製シリンジ、COP製シリンジ、COP製バイアル（いずれもノルボルネンの開環重合体の水素添加物であるCOPから製造：大協精工製、Daikyo Resin CZ（登録商標））、表面にシリコンを塗布していないガラス製アンプルおよび表面にシリコンを塗布していないガラス製バイアルにそれぞれ充填してEPO溶液製剤を
- 15 調製した。

不純物の溶出試験

- 各容器中に調製したEPO溶液製剤の残存率をRP-HPLC分析法を用いて定量するときに、EPOのピーク以外の、容器から溶出した不純物のピークが観察されるかを試験した。全てのサンプルについて不純物のピークは観察されず、
- 20 容器からの不純物の溶出はないことが確認された。

容器への吸着性試験

各容器中のEPOを回収して、EPO調製液に対する回収率（%）を測定した。結果（3回の試験から得られた平均）を表7に示す。

表7 調製液に対する回収率

	1500 IU	48,000 IU
ガラスシリンジ (シリコンオイル塗布)	98.7%	99.7%
COPシリンジ	99.3%	99.6%
COPバイアル	99.6%	100.0%
ガラスアンプル (シリコンオイル未塗布)	93.6%	99.7%
ガラスバイアル (シリコンオイル未塗布)	94.1%	-

- COP容器に調製したEPOは、シリコンオイルを塗布したガラス製容器に調製したEPOと同等あるいはそれ以上の回収率であり、シリコンオイル未塗布のガラス容器と比較するとはるかに回収率がよかった。従って、COP容器は器壁への吸着が少ない、優れた容器であることが判明した。

実施例7：種々の樹脂製容器中のEPO溶液製剤の長期安定性試験及び加速度試験

- 10 調剤溶液1ml中にEPOを1500国際単位含むエリスロポエチン溶液製剤（実施例1と同様に調製）0.5mlを、ガラス製容器、COP製容器（ノルボルネンの開環重合体の水素添加物であるCOPから製造：大協精工製、Daikyo Resin CZ（登録商標））、COC製容器（テトラシクロドデセンとエチレン等のオレフィン为原料とした共重合体：三井化学製、アペル（登録商標））にそれぞれ充填してEPO溶液製剤を調製した。

- このようにして調製したEPO溶液製剤について（1）25℃で2ヶ月、3ヶ月および6ヶ月の安定性試験を行い、またガラス製容器とCOC製容器に充填したEPO溶液製剤についてはさらに（2）40℃で2ヶ月、4ヶ月および6ヶ月の加速度試験、（3）50℃で1ヶ月、2ヶ月および3ヶ月の加速度試験、（4）60℃で1週間、2週間および3週間の加速度試験を行った。得られた結果（3回の試験から得られた平均）をそれぞれ以下の表8、表9、表10および表11に示す。数字は充填時（Initial）の残存率を100%としたときの残存率を示す。

表 8 25℃長期安定性試験結果

容器	2 months	3 months	6 months
ガラスバイアル	97.4%	97.8%	95.1%
COPバイアル	100.2%	99.9%	99.9%
COCバイアル	100.1%	100.2%	100.1%

表 9 40℃加速度試験結果

容器	2 months	4 months	6 months
ガラスバイアル	86.7%	68.2%	43.5%
COCバイアル	96.8%	87.6%	83.1%

5

表 10 50℃加速度試験結果

容器	1 month	2 months	3 months
ガラスバイアル	62.5%	41.4%	24.0%
COCバイアル	84.9%	71.8%	57.9%

表 11 60℃加速度試験結果

容器	1week	2 weeks	3 weeks
ガラスバイアル	69.7%	50.3%	32.9%
COCバイアル	82.2%	69.5%	57.8%

- 10 いずれの試験においても、樹脂製容器に調製したEPO溶液製剤はガラス製容器に調製したものよりも高い残存率を示した。

請求の範囲

1. タンパク質溶液製剤を収納する容器の少なくとも該製剤と直接接触する部分の容器材質が疎水性の樹脂である、安定したタンパク質溶液製剤。
- 5 2. 容器が樹脂製容器である請求項 1 記載のタンパク質溶液製剤。
3. 樹脂がポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリエチルメタクリレート、およびこれらの樹脂とシクロオレフィン類との共重合体からなる群より選択される請求項 1 または 2 記載のタンパク質溶液製剤。
- 10 4. 樹脂がシクロオレフィン類開環重合体から選択される請求項 1 または 2 記載のタンパク質溶液製剤。
5. 樹脂がシクロオレフィン類開環重合体に水素添加したものから選択される請求項 1 または 2 記載のタンパク質溶液製剤。
6. シクロオレフィン類開環重合体がノルボルネンもしくはテトラシクロドデ
- 15 センの開環重合体である請求項 4 記載のタンパク質溶液製剤。
7. シクロオレフィン類開環重合体に水素添加したものがノルボルネンもしくはテトラシクロドデセンの開環重合体に水素添加したものである請求項 5 記載のタンパク質溶液製剤。
8. 樹脂が環状オレフィンとオレフィンの共重合体であるシクロオレフィンコ
- 20 ポリマーである請求項 3 記載のタンパク質溶液製剤。
9. シクロオレフィンコポリマーがノルボルネンもしくはテトラシクロドデセンまたはその誘導体と、エチレンまたはプロピレンとの共重合体である請求項 8 記載のタンパク質溶液製剤。
10. シクロオレフィンコポリマーがノルボルネンもしくはテトラシクロドデ
- 25 センとエチレンとの共重合体である請求項 9 記載のタンパク質溶液製剤。
11. 樹脂が熱可塑性ノルボルネン系樹脂または熱可塑性テトラシクロドデセン系樹脂である請求項 1 または 2 記載のタンパク質溶液製剤。
12. 容器形状が、バイアル、アンプル、注射器および瓶からなる群より選択される請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載のタンパク質溶液製剤。

- 1 3. プレフィルドシリンジ溶液製剤である請求項 1 2 記載のタンパク質溶液製剤。
- 1 4. タンパク質が遺伝子組換えタンパク質である請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載のタンパク質溶液製剤。
- 5 1 5. タンパク質がエリスロポエチンである請求項 1 4 記載のタンパク質溶液製剤。
- 1 6. タンパク質が顆粒球コロニー刺激因子である請求項 1 4 記載のタンパク質溶液製剤。
- 1 7. タンパク質が糖鎖を有するタンパク質である請求項 1 ～ 1 6 のいずれかに記載のタンパク質溶液製剤。
- 10 1 8. 常温で長期間保存することができる請求項 1 ～ 1 7 のいずれかに記載のタンパク質溶液製剤。
- 1 9. タンパク質溶液製剤を、少なくとも該製剤と直接接触する部分の容器材質が疎水性の樹脂である容器に充填して保存することからなるタンパク質溶液製剤の安定化方法。
- 15 2 0. タンパク質溶液製剤を、少なくとも該製剤と直接接触する部分の容器材質が疎水性の樹脂である容器に充填して保存することからなるタンパク質溶液製剤を常温で長期間安定化させる方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K38/00, A61K9/08, A61K9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/00, A61K9/08, A61K9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 490549, A1 (CIBA-GEIGY AG), 17 June, 1992 (17.06.92)	1-3, 12-14, 18-20
A	& JP, 06-340547, A & AU, 9188898, A & DE, 69111205, E & US, 5571788, A & CA, 2057291, A & ZA, 9109715, A & NO, 9200007, A	4-11, 15-17
X	EP, 576294, A2 (SEIKAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 29 December, 1993 (29.12.93)	1-3, 12-14, 18-2 0
A	& JP, 06-135851, A & US, 5496718, A & DE, 69328519, E & AU, 9341464, A	4-11, 15-17
X	JP, 54-135215, A (SSP CO., LTD.), 20 October, 1979 (20.10.79) (Family: none)	1-3, 12-14, 18-20
A		4-11, 15-17
Y	US, 4992419, A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), 12 February, 1991 (12.02.91) & JP, 01-071818, A & EP, 306824, A1 & NO, 8803926, A & DK, 8804831, A & CN, 1031801, A & KR, 9609929, B	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
05 December, 2000 (05.12.00)

Date of mailing of the international search report
19 December, 2000 (19.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06144

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB, 2193631, A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 24 June, 1988 (24.06.88) & JP, 63-152326, A & DE, 3723781, A & FR, 2601591, A & CN, 8704963, A	1-20
Y	JP, 02-096533, A (Toyo Jozo Co., Ltd.), 09 April, 1990 (09.04.90) (Family: none)	1-20
Y	EP, 556034, A1 (DAIKYO GOMU SEIKO LTD.), 18 August, 1993 (18.08.93) & JP, 05-300939, A & US, 6007520, A	1-20
Y	EP, 559146, A1 (NIPPON ZEON CO., LTD.), 08 September, 1993 (08.09.93) & JP, 05-317411, A & US, 5468803, A & CA, 2098032, A	1-20
Y	JP, 11-146910, A (Terumo Corporation), 02 June, 1999 (02.06.99) (Family: none)	1-3, 12-20
Y	WO, 96/38503, A1 (SOLVAY), 05 December, 1996 (05.12.96) & JP, 11-511184, A & AU, 9659996, A & EP, 828791, A1 & US, 6046274, A	1, 2, 12-20
Y	WO, 89/01791, A1 (ASTRA MEDITEC AKTIEBOLAG), 09 March, 1989 (09.03.89) & JP, 03-500014, A & EP, 305346, A1 & DE, 3877090, A & US, 5728437, A	1, 2, 12-20
PX PA	JP, 2000-044487, A (Taiyo Yakuhiin Kogyo K.K.), 15 February, 2000 (15.02.00) (Family: none)	1-3, 12-14, 18-20 4-11, 15-17

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K38/00, A61K9/08, A61K9/10								
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K38/00, A61K9/08, A61K9/10								
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの								
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)								
C. 関連すると認められる文献								
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号						
X A	EP, 490549, A1 (CIBA-GEIGY AG) 17. 6月. 1992 (17. 06. 92) &JP, 06-340547, A &AU, 9188898, A &DE, 69111205, E &US, 5571788, A &CA, 2057291, A &ZA, 9109715, A &NO, 9200007, A	1-3, 12-14, 18 -20 4-11, 15-17						
X A	EP, 576294. A2 (SEIKAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 29. 12月. 1993 (29. 12. 93) &JP, 06-135851, A &US, 5496718, A &DE, 69328519, E &AU, 9341464, A	1-3, 12-14, 18 -20 4-11, 15-17						
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献				
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献							
国際調査を完了した日 <div style="text-align: right;">05. 12. 00</div>	国際調査報告の発送日 <div style="text-align: right; font-size: 1.2em;">19.12.00</div>							
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 60%; border: none;"> 特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子 </td> <td style="width: 10%; border: none; text-align: center;">印</td> <td style="width: 30%; border: 1px solid black; padding: 2px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 4P 9638 </div> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="border: none;"> 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 </td> </tr> </table>		特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子	印	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 4P 9638 </div>	電話番号 03-3581-1101 内線 3492		
特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子	印	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 4P 9638 </div>						
電話番号 03-3581-1101 内線 3492								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 54-135215, A (エスエス製薬株式会社) 20. 10月. 1979 (20. 10. 79) (ファミリーなし)	1-3, 12-14, 18 -20 4-11, 15-17
Y	US, 4992419, A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 12. 2月. 1991 (12. 02. 91) &JP, 01-071818, A &EP, 306824, A1 &NO, 8803926, A &DK, 8804831, A &CN, 1031801, A &KR, 9609929, B	1-20
Y	GB, 2193631, A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 24. 6月. 1988 (24. 06. 88) &JP, 63-152326, A &DE, 3723781, A &FR, 2601591, A &CN, 8704963, A	1-20
Y	JP, 02-096533, A (東洋醸造株式会社) 9. 4月. 1990 (09. 04. 90) (ファミリーなし)	1-20
Y	EP, 556034, A1 (DAIKYO GOMU SEIKO LTD.) 18. 8月. 1993 (18. 08. 93) &JP, 05-300939, A &US, 6007520, A	1-20
Y	EP, 559146, A1 (NIPPON ZEON CO., LTD.) 8. 9月. 1993 (08. 09. 93) &JP, 05-317411, A &US, 5468803, A &CA, 2098032, A	1-20
Y	JP, 11-146910, A (テルモ株式会社) 2. 6月. 1999 (02. 06. 99) (ファミリーなし)	1-3, 12-20
Y	WO, 96/38503, A1 (SOLVAY) 5. 12月. 1996 (05. 12. 96) &JP, 11-511184, A &AU, 9659996, A &EP, 828791, A1 &US, 6046274, A	1, 2, 12-20
Y	WO, 89/01791, A1 (ASTRA MEDITEC AKTIEBOLAG) 9. 3月. 1989 (09. 03. 89) &JP, 03-500014, A &EP, 305346, A1 &DE, 3877090, A &US, 5728437, A	1, 2, 12-20
PX PA	JP, 2000-044487, A (大洋薬品工業株式会社) 15. 2月. 2000 (15. 02. 00) (ファミリーなし)	1-3, 12-14, 18 -20 4-11, 15-17